

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
 - TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
 - FADED TEXT
 - ILLEGIBLE TEXT
 - SKEWED/SLANTED IMAGES
 - COLORED PHOTOS
 - BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
 - GRAY SCALE DOCUMENTS
-

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Übersetzung der
europäischen Patentschrift

⑤1 Int. Cl.⁸:
A 61 M 1/18
B 01 D 81/00

⑧7 EP 0 345 780 B1

⑩ **DE 689 10 587 T 2**

②1	Deutsches Aktenzeichen:	689 10 587.8
⑧6	Europäisches Aktenzeichen:	89 110 390.5
⑧8	Europäischer Anmeldetag:	8. 8. 89
⑧7	Erstveröffentlichung durch das EPA:	13. 12. 89
⑧7	Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	10. 11. 93
④7	Veröffentlichungstag im Patentblatt:	1. 8. 94

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1

09.06.88 JP 142621/88

⑦3 Patentinhaber:

Nikkiso Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

⑦4 Vertreter:

ter Meer, N., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Müller, F.,
Dipl.-Ing., 81679 München; Steinmeister, H.,
Dipl.-Ing.; Wiebusch, M., 33617 Bielefeld; Uerner, P.,
Dipl.-Phys. Ing.(grad.), Pat.-Anwälte, 81679 München

⑧4 Benannte Vertragsstaaten:

DE, ES, FR, GB, IT, SE

⑦2 Erfinder:

Chiba, Toshiaki, Shibuya-ku Tokyo, JP

⑤4 Hohlfaser-Blutreinigungsvorrichtung.

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 689 10 587 T 2

DE 689 10 587 T 2

5

Hohlfaser-Blutreinigungsverfahren

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

10

(1) Gebiet der Erfindung

15

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Blutreinigungsverfahren und im besonderen eine Blutreinigungsverfahren, welche Blut wirkungsvoll reinigen kann, ohne Kontaminationen des Blutes mit fremden Substanzen oder Pyrogenen, die in einer Dialyselösung vorhanden sind, zu verursachen, indem die Rückfiltration während der Hämodialyse verhindert wird.

20

(2) Beschreibung des Stands der Technik

Die Fig. 1 stellt eine Blutreinigungsverfahren dar, die das Blut dialysiert und filtriert, um es zu reinigen.

25

In Fig. 1 ist ein zylindrisches Gehäuse durch (2) dargestellt, ein Hohlfaserbündel, das in dieses Gehäuse (2) gepackt ist, ist durch (4) dargestellt, ein Paar von Halterungen, die beide Enden des Hohlfaserbündels (4) an beiden Enden des Gehäuses (2) halten, sind durch (6a) und (6b) dargestellt, und Kappen, die beide Enden des Gehäuses (2) bedecken, sind durch (8a) und (8b) dargestellt.

30

Die Zuführungsöffnung (10a) zur Zufuhr einer Dialyselösung in dieses Gehäuse (2) ist aus der Seitenwandung eines Endbereiches des Gehäuses (2) vorspringend angelegt, und die Entnahmeöffnung (10b) zur Ableitung der Dialyselösung aus dem Gehäuse (2) ist von der Seitenwandung des anderen Endbereiches vorspringend geformt.

35

Die Halterungen (6) sind aus synthetischem Harz hergestellt. Die Halterungen (6) besitzen die Form einer dicken Scheibe, welche einen Durchmesser besitzt, der fast gleich wie der innere Durchmesser der Öffnungen an beiden Enden des Gehäuses (2) ist. Die Halterungen (6) befestigen beide Enden des Hohlfaserbündels (4) vollständig, so daß das

Hohlfaserbündel (4) nicht umgebunden vorliegt. Die Öffnungen an beiden Enden der Hohlfasern weisen an der äußeren Oberfläche der Halterungen (6) nach außen.

Die Zuführungsöffnung (12a) zum Zuführen von Blut in diese Blutreinigungsvorrichtung ist von der Kappe (8a) vorspringend geformt, und die Entnahmeöffnung (12b) zur Entnahme des Blutes aus der Vorrichtung ist von der anderen Verschlusskappe (8b) vorspringend angelegt.

Das Blut wird, wie durch Pfeil A dargestellt, durch die Zufuhröffnung (12a) in einen Raum in der Kappe (8a) eingeleitet, genauer gesagt in einen Raum, der von der Kappe (8a) und der Halterung (6a) gebildet wird, dann durch die jeweiligen Hohlfasern (4n) des Hohlfaserbündels (4) geleitet, dringt in den Raum in Kappe (8b), genauer gesagt einen Raum, der von Halterung (6b) und Kappe (8b) gebildet wird, ein, und wird durch die Entnahmeöffnung (12b) abgeleitet, wie durch Pfeil B gezeigt. Die Dialyselösung wird, wie durch Pfeil C gezeigt, durch die Zufuhröffnung (10a) in das Gehäuse (2) eingeleitet, fließt in die dem Blutfluß entgegengesetzte Richtung, um durch die Außenseite der Hohlfasern (4n) dialysiert zu werden, und wird durch die Entnahmeöffnung für die Dialyselösung (10b), wie durch Pfeil D gezeigt, abgeleitet. Abfallstoffe im Blut in der Höhlung der Hohlfasern (4n) werden durch die Wandung der Hohlfasern (4n) dialysiert und wandern in die Dialyselösung an der Außenseite.

Im allgemeinen haben Blutreinigungsvorrichtungen die Entfernung von Substanzen als Abfallstoffen zum Ziel, die ein Molekulargewicht von 100 - 200 besitzen. Dafür sind in der Wand der in der Blutreinigungsvorrichtung verwendeten Hohlfasern Poren vorhanden, die eine solche Größe, z. B. 30 - 40 Å, aufweisen, daß sie solche Substanzen passieren lassen können. Wenn eine Hämodialyse über einen langen Zeitraum hinweg unter Verwendung einer solchen Blutreinigungsvorrichtung durchgeführt wird, werden Substanzen, die nicht durch solche Hohlfasern entfernt werden können, im Blut zurückbehalten. Als ein Ergebnis treten bei den Patienten manchmal Komplikationen, wie die Dialyse-Amyloidose, auf.

Als eine der Substanzen, die diese Dialyse-Amyloidose verursachen, wird β_2 -Mikroglobulin angesehen. Dieses β_2 -Mikroglobulin ist eine Substanz, die ein hohes Molekulargewicht von 11 800 aufweist, und somit nicht mit herkömmlichen mit Hohlfasern, die Poren von etwa 30 - 40 Å besitzen, ausgestatteten Blutreinigungsvorrichtungen entfernt werden kann.

Deshalb wurden kürzlich Hohlfasern entwickelt, die Poren aufweisen, welche größer als 50 - 60 Å sind, wie jene, die eine Membran von hohem Durchfluß mit größeren Poren umfassen.

5 Wenn Blut durch Einsatz solcher Hohlfasern (im folgenden können Hohlfasern gelegentlich als "Membran" bezeichnet werden) von hohem Durchfluß gereinigt wird, steigt proportional zur Porengröße jedoch auch der Grad der Wasserentfernung (welcher durch die Ultrafiltrationsgeschwindigkeit bestimmt wird, und die hier im folgenden als "UFR" bezeichnet wird). Zum Beispiel besitzt eine gewöhnliche Membran eine UFR von
10 10 ml/h·mmHg·m² oder weniger, während eine Membran von hohem Durchfluß eine UFR größer als 10ml/h·mmHg·m² aufweist. Somit steigt mit der Verbesserung der Fähigkeit, Substanzen von hohem Molekulargewicht zu entfernen, auch die UFR (in einigen Fällen so hoch wie 20 ml/h·mmHg·m² oder mehr).

15 In der Hämodialysetherapie zur Reinigung des Blutes darf die Menge des aus dem Dialysepatienten zu entfernenden Wassers höchstens um 1 - 4 Liter pro Behandlung betragen. Wenn Wasser in einer solchen Menge in kurzer Zeit aus dem Körper entzogen wird, tritt außerdem eine Verringerung des Blutdrucks auf, und die Patienten kommen in einen kritischen Zustand. Deshalb muß das Wasser stufenweise, über eine Zeitdauer von
20 4 bis 5 Stunden, aus dem Blut der Patienten entfernt werden. Dementsprechend beträgt die Geschwindigkeit der Wasserentfernung gewöhnlich 250 bis 1000 ml/h.

Im Falle der Verwendung einer Blutreinigungsvorrichtung, kann jedoch das gereinigte Blut nicht in den Körper zurückgeführt werden, es sei denn, daß ein Wasser-
25 entfernungsdruck von 50 - 100 mmHg als Spontandruck, bedingt durch den venösen Druck des Patienten und dem Strömungswiderstand des Blutkreislaufs, angelegt wird. Wenn eine Blutreinigungsvorrichtung, die einen solchen Spontandruck verwendet und eine UFR-Leistung von z. B. mindestens 20 ml/h·mmHg·m² aufweist, benutzt wird, wird deshalb Wasser bei einer Geschwindigkeit von 1000 - 2000 ml/h nur durch den
30 Spontandruck entfernt. Um dieses Problem zu lösen, wird neuerdings eine Blutreinigungsvorrichtung, die eine Membran von hohem Durchfluß besitzt, mit einem Steuergerät für die Wasserentfernung kombiniert.

Durch die Einbindung der Steuereinrichtung ist es möglich geworden, die Menge an
35 Wasser, die entfernt werden soll, leicht zu kontrollieren, selbst wenn die Membran mit hohem Durchfluß verwendet wird.

Jedoch hat die Steuereinrichtung für die Wasserentfernung die nachfolgenden Mängel.

Die Steuereinrichtung ist so konstruiert, daß sie aus dem System eine konstante Menge an Dialyselösung, bezogen von der Blutreinigungsvorrichtung, ableitet. Wenn die Membran mit hohem Durchfluß benutzt wird und die zu entfernende Wassermenge von der Steuereinrichtung kontrolliert wird, tritt deshalb in den Hohlfasern in der Nähe vom
5 Ausgang des Blutes eine Rückfiltration auf, genauer gesagt, eine Permeation der Dialyselösung in das Blut, weil bei einer Fließgeschwindigkeit des Blutes von 200 ml/min notwendigerweise ein Druckverlust von etwa 30 - 50 mmHg zwischen der Blutzufuhrseite und der Blutentnahmeseite vorliegt.

10 Die Dialyselösung sollte normalerweise nicht in das Blut aufgenommen werden, und so wird die Qualität der Dialyselösung nicht kontrolliert, unter der Annahme, daß sie in den Körper gelangen könnte. Deshalb besteht, wenn die Dialyselösung aufgrund der Rückfiltration in das Blut aufgenommen wird, die Möglichkeit, daß Fremdstoffe oder Pyrogene zusammen mit der Dialyselösung in den Körper eindringen.

15 Wie obenstehend dargelegt, wird in einer Blutreinigungsvorrichtung, die mit einem Diaphragma von hohem Durchfluß ausgestattet ist, nicht nur ein Steuergerät für die Wasserentfernung benötigt, sondern es besteht auch das Problem, daß Fremdstoffe oder Pyrogene aus der Dialyselösung wegen der Rückfiltration in das Blut gelangen können.

20

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung hat die obengenannten Probleme durch Steigerung der
25 Filtrationsgeschwindigkeit der Hohlfasern auf der Blutzufuhrseite und Verringerung der Filtrationsgeschwindigkeit der Hohlfasern auf der Blutentnahmeseite in einer Blutreinigungsvorrichtung, umfassend ein zylindrisches Gehäuse mit einer Packung aus einem Hohlfaserbündel, gelöst.

30 KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

Die Fig.1 zeigt eine Blutreinigungsvorrichtung, die Fig.2 legt den Status der Dialyse gemäß einer herkömmlichen Blutreinigungsvorrichtung dar, und die Fig.3 stellt den Status der Dialyse gemäß der vorliegenden Erfindung dar.

35

BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

Die grundlegende Konstruktion der Blutreinigungsvorrichtung der vorliegenden
40 Erfindung ist die gleiche, wie die der in Fig.1 gezeigten Vorrichtung.

Der Durchmesser der Poren der Hohlfaser (4n)-Membran ist jedoch über die Längsrichtung der Faser hin verschieden. Das heißt, die Hohlfaser (4n) besitzt im Bereich auf der Blutzufuhrseite Poren von größerem Durchmesser und Poren von kleinerem Durchmesser im Bereich der Blutentnahmeseite.

5

Die Fig.3 zeigt den Status der Dialyse gemäß der vorliegenden Erfindung.

In der Fig.3 sind die Hohlfasern durch (4n) dargestellt, und die Wand der Hohlfasern ist durch (4a) dargestellt. Die Seite der Dialyselösung liegt über der Wand (4a) der
10 Hohlfaser (4n), und die Seite des Blutes befindet sich unterhalb der Wand.

Wenn Blut durch Strömung des Blutes durch die Höhlung der Hohlfaser (4n) und den Fluß der Dialyselösung außerhalb der Hohlfaser (4n) dialysiert wird, wandern Abfallstoffe im Blut längs der ganzen Hohlfaser (4n) in solcher Weise auf die Seite der
15 Dialyselösung, daß sie in größerer Menge auf der Blutzufuhrseite und in geringerer Menge auf der Blutentnahmeseite wandern, wie durch Pfeil G dargestellt, und es kommt nicht zu einer Rückfiltration.

Hier wird es bevorzugt, daß der nachfolgende Siebkoeffizient SC der Hohlfasern für β_2 -
20 Mikroglobulin (Molekulargewicht: 11 800) 0,2 oder mehr auf der Blutzufuhrseite und 0,2 oder weniger auf der Blutentnahmeseite beträgt.

$$\text{SC} = \frac{\text{Konzentration an Gelöstem im Ultrafiltrat}}{\text{Konzentration an Gelöstem im Blut}}$$

25

Wenn der Siebkoeffizient auf der Blutzufuhrseite weniger als 0,2 beträgt, ist die Leistung zur Entfernung von β_2 -Mikroglobulin in einer Dialysierungszeit nicht zufriedenstellend, und wenn er mehr als 0,2 auf der Blutentnahmeseite beträgt, kommt es sehr häufig zu
30 Rückfiltration.

Weiterhin besitzen die in der vorliegenden Erfindung verwendeten Hohlfasern vorzugsweise eine Ultrafiltrationsgeschwindigkeit für Wasser von $5 \text{ ml/h} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2$ oder mehr auf der Blutzufuhrseite, zusätzlich zu dem obenstehend erwähnten Siebkoeffizienten.

35

Wenn die Ultrafiltrationsgeschwindigkeit weniger als $5 \text{ ml/h} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2$ beträgt, wandert eine geringere Menge von Substanzen hohen Molekulargewichts mit der Strömung des Wassers mit, und es wird manchmal unmöglich, das Leistungsvermögen bzw. die Leistung zur Entfernung von β_2 -Mikroglobulin zu steigern.

Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten Hohlfasern umfassen z.B. Cellulose-Hohlfasern und Hohlfasern aus synthetischen Polymeren, wie Polymethylmethacrylat, Polyacrylnitril, Polyethylvinylalkohol, Celluloseacetat (Diacetat und Triacetat), Polycarbonat und Polysulfon.

5

Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten Hohlfasern können durch jede beliebige der nachfolgenden Methoden hergestellt werden.

10

(1) Die untere Hälfte eines Hohlfaserbündels, das Poren großen Durchmessers besitzt, wird hitzebehandelt. Die Poren im Bereich der unteren Hälfte des Faserbündels kontrahieren sich durch die Hitze, wodurch sie sich zu Poren kleineren Durchmessers umwandeln. Die Hohlfasern, die Poren mit großem Durchmesser besitzen, können durch passende Einstellung der Konzentration der Lösung, der Koagulationstemperatur etc. für das Erspinnen der Hohlfasern hergestellt werden.

15

(2) Die untere Hälfte eines Hohlfaserbündels, das Poren mit großem Durchmesser aufweist, wird befeuchtet und getrocknet. Bei Trocknung schrumpfen die Cellulosefasern, und die Poren im Abschnitt der unteren Hälfte kontrahieren sich, wodurch sie sich zu Poren mit kleinerem Durchmesser umwandeln. In diesem Fall kann der Grad der Feuchtigkeit nicht einfach benannt werden, hingegen können bei Hohlfasern aus Cellulose die Poren leicht durch eine etwa 1 Stunde lange Behandlung der Fasern mit Wasserdampf und der Trocknung danach kontrahiert werden.

20

(3) Die obere Hälfte eines Hohlfaserbündels aus Cellulose wird in Glycerin eingetaucht. Dieses Hohlfaserbündel wird hitzebehandelt. Aufgrund der Gegenwart des Glycerins werden die Poren im Bereich der oberen Hälfte selbst nach der Hitzebehandlung so wie sie sind beibehalten, und die Poren im Bereich der unteren Hälfte kontrahieren sich, wodurch sie sich zu Poren mit kleinem Durchmesser umwandeln.

25

30 Beispiel

35

Die untere Hälfte eines Hohlfaserbündels vom Typ mit hohem Durchfluß aus Cellulose wurde 1 Stunde lang in 40%iger Glycerinlösung eingetaucht. Hiernach wurde dieses Cellulose-Hohlfaserbündel in zwei Teile (A), welcher in der Glycerinlösung eingetaucht war, und (B), welcher nicht eingetaucht war, getrennt. Zwei Module (Dialysatoren) von 1,0 m² wurden unter jeweiliger Verwendung der Teile (A) oder (B) hergestellt. Diese Module wurden jeweils einer Dampfsterilisation über eine Dauer von 30 Minuten mit Erhitzen auf 121°C unterzogen.

Diese Dialysatoren wurden *in vitro* unter Verwendung von Cytochrom C, das ein Molekulargewicht von 12 500 besitzt, getestet. Als ein Ergebnis wiesen die Hohlfasern aus dem Teil (A), entsprechend der Blutzufuhrseite, einen Siebkoeffizient von 0,6 auf, und die Hohlfasern des Teiles (B), entsprechend der Blutentnahmeseite, besaßen einen
5 Siebkoeffizient von 0,1.

Darüberhinaus besaß der Teil (A), entsprechend der Blutzufuhrseite eine Ultrafiltrationsgeschwindigkeit von 18 ml/h·mmHg·m².

10 Ein Modul, das unter Verwendung der Cellulose-Hohlfasern vor der Trennung in zwei Teile hergestellt wurde, hatte einen Siebkoeffizienten von 0,56 und eine Ultrafiltrationsgeschwindigkeit von 9,6 ml/h·mmHg·m².

Zum Vergleich wurde die Gesamtheit des obengenannten Cellulose-Hohlfaserbündels vom Typ mit hohem Durchfluß in eine 40%ige Glycerinlösung eingetaucht und danach einer Dampfsterilisation unter den oben genannten Bedingungen unterzogen, und dann wurde ein Modul von 1,0 m² daraus hergestellt. Der Siebkoeffizient der Hohlfasern in diesem Modul betrug 0,6 auf der Blutzufuhrseite und der Blutentnahmeseite, und die
15 Ultrafiltrationsgeschwindigkeit betrug 18 ml/h·mmHg·m².

20 Wie aus obenstehenden Ergebnissen klar hervorgeht, konnte die Ultrafiltrationsgeschwindigkeit, ohne eine wesentliche Verminderung des Siebkoeffizienten für Cytochrom C, fast um die Hälfte verringert werden.

25 Die vorliegende Erfindung, die den oben erwähnten Aufbau besitzt, kann die nachfolgenden Effekte ausüben.

Erstens kommt es zu keiner Aufnahme von Dialyselösung in das Blut (Rückfiltration) während der Dialyse. Das bedeutet, da die UFR im ganzen Modul verringert werden kann, besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit der Rückfiltration, selbst wenn die zu
30 entfernende Wassermenge auf einen geringen Wert eingestellt wird, und außerdem wird im wesentlichen keine Verminderung in der Leistung zur Entfernung von β_2 -Mikroglobulin beobachtet.

35 Weiterhin kann die Steuereinrichtung für den Wasserentzug in Abhängigkeit von der Art der Membran und der zu dialysierenden Menge weggelassen werden. Das bedeutet, β_2 -Mikroglobulin kann bei Verringerung der UFR ohne Verwendung der Steuereinrichtung für die Wasserentfernung in effektiver Weise entfernt werden.

Patentansprüche

- 1 1. Blutreinigungsvorrichtung, umfassend ein zylindrisches Gehäuse (2) mit einer Packung aus einem Bündel (n) aus Hohlfasern, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlfasern (4n) auf der Blutzufuhrseite eine höhere Filtrationsgeschwindigkeit und diejenigen auf der Blutentnahmeseite eine niedrigere Filtrationsgeschwindigkeit aufweisen.

- 5 2. Blutreinigungsvorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der nachfolgende Siebkoeffizient (SC) der Hohlfasern für β_2 -Mikroglobulin auf der Blutzufuhrseite 0.2 oder darüber und 0.2 oder darunter auf der Blutentnahmeseite beträgt:

10

$$SC = \frac{\text{Konzentration an Gelöstem im Ultrafiltrat}}{\text{Konzentration an Gelöstem im Blut}}$$

- 15 3. Blutreinigungsvorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlfasern (4n) auf der Blutzufuhrseite für Wasser eine Ultrafiltrationsgeschwindigkeit von 5 ml/h · mmHg · m² oder darüber besitzen.

- 20 4. Blutreinigungsvorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlfasermembran im Bereich der Blutzufuhrseite Poren mit größerem Durchmesser und im Bereich der Blutentnahmeseite Poren mit kleinerem Durchmesser aufweist.

25

30

Fig. 1

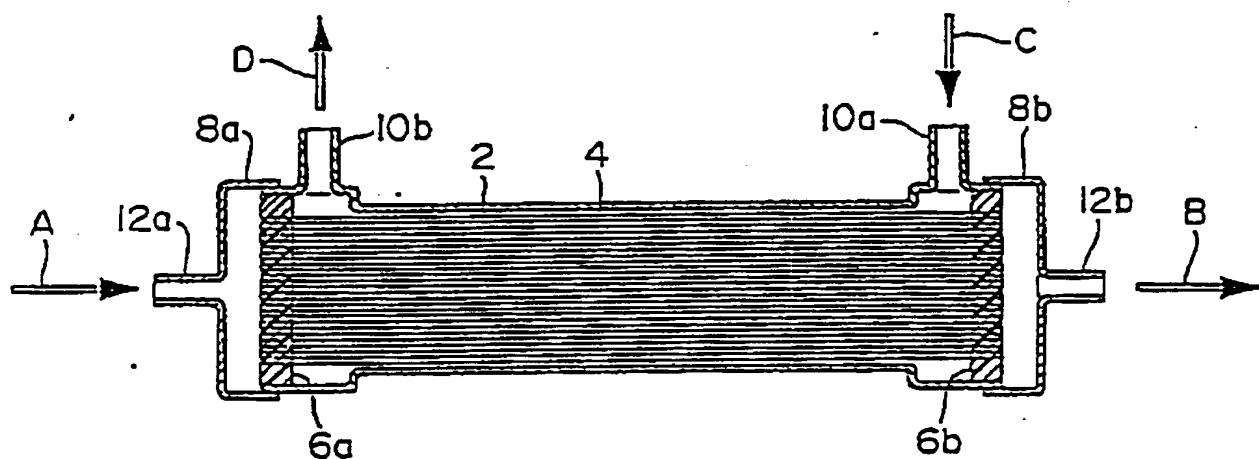


Fig. 2

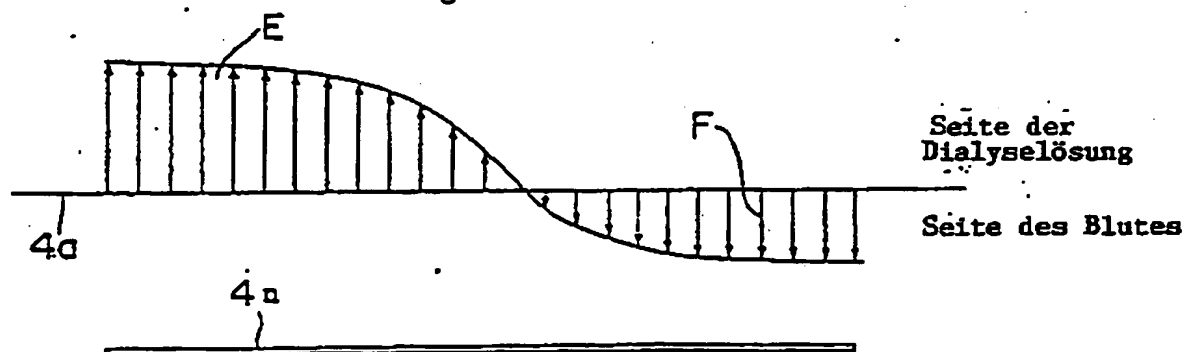


Fig. 3

